

PRESS RELEASE (2023-12-04)



日本大学生物資源科学部



日本大学生物資源科学部海洋生物学科

〒252-0880 神奈川県藤沢市亀井野 1866

TEL・FAX: 0466-84-3357

E-mail: shibasaki.yasuhiro@nihon-u.ac.jp

URL: <http://www.msr-nihon-university.org/>

真骨魚類における抗原特異的抗体の 産生応答活性化部位や産生メカニズムを解明

研究成果のポイント

- ・感染や抗原刺激の際に、抗原の捕捉の場として知られる脾臓のメラノマクロファージセンター（MMC）において、B細胞とヘルパーT細胞が活発に増殖することを発見
- ・MMCにおいて、抗原に特異的なB細胞の増殖、AID発現、親和性成熟といった「胚中心」に特徴的な反応が起こることを発見
- ・最も初めに現れた脊椎動物である魚類が、胚中心に類似した構造を形成し、抗原に特異的な抗体の産生を行っていることを明らかにした。

研究成果の概要

日本大学生物資源学部海洋生物学科の柴崎助教とアメリカペンシルバニア大学が中心的な役割を担い、フランス、ノルウェー、福井県立大学などの国際共同研究グループが硬骨魚類における抗原特異的抗体の産生応答活性化部位や産生機序を解明し、免疫学の最高峰の学術雑誌である「*Science Immunology*」に掲載されました。この論文は掲載号の表紙に選ばれ、注目論文としてFocusで特集されています。

恒温動物（哺乳類や鳥類）は、感染やワクチン接種の際にリンパ節などのリンパ器官で免疫応答が活性化され、抗原に特異的な抗体が産生されます。リンパ器官では、免疫応答の過程で「胚中心」と呼ばれる構造が形成され、そこで抗体の親和性が向上し、より反応性の高い抗体が生み出されます。最下等の脊椎動物である魚類は、胚中心を形成しないだけでなく、リンパ節も持たないため、免疫応答の活性化がどこで起こるのか不明でした。

本論文は、感染やワクチンを模した抗原接種の際に、脾臓において免疫細胞の凝集塊が形成されることを見出しました。M-LAで免疫応答の活性化が起こること、抗原に対する特異的な抗体産生の中心となることや、抗体の反応性の向上に寄与するという魚類における抗原に特異的な抗体の産生誘導機構の一端を明らかにしました。これは、免疫学の通説を覆し、脊椎動物の進化の過程で最も早く現れたグループである魚類が胚中心に類似した構造を形成することができることを示しています。

本研究の成果は、水産用ワクチンの作用メカニズムに関する重要な情報となり、効果的なワクチンの開発に役立つことが期待されます。

研究成果の詳細

(背景)

我々哺乳類や鳥類などの恒温動物は、感染やワクチン接種の際にリンパ節をはじめとしたリンパ器官において免疫応答が活性化し、抗原に特異的抗体が産生されます。これは液性免疫と呼ばれます。さらに、免疫応答の過程でリンパ器官には「胚中心」と呼ばれる構造が形成され、そこで抗体のより反応性の高い抗体が生み出されます（抗体の親和性の向上）。この胚中心構造は、恒温動物だけが形成することができると考えられており、両生類や魚類などでは形成されないと考えられてきました。さらに、最も初めに現れた脊椎動物である魚類は、液性免疫を備えていますが、胚中心を形成しないだけでなく、リンパ節も持たないため、免疫応答の活性化がどこで起こるのか不明でした。

(研究手法と成果)

本研究は免疫学において、大きく2つの成果があります。

- リンパ節を持たない魚類における抗体産生応答の活性化部位を明らかにしたこと。
- これまで「胚中心」構造は、脊椎動物の進化の最も後に出現し、高度な免疫応答の仕組みをもつ恒温動物しか持たないと考えられてきたが、進化の最初に現れた魚類がすでに胚中心と類似する構造を形成できるということ。

国際共同研究グループは、サケ科魚類のニジマスにおいて、感染やワクチンを模した抗原を接種した際に、脾臓に免疫細胞の集まり（MMC-associated lymphoid aggregates, M-LA）が形成され、抗体産生細胞である B リンパ球や抗体産生を助けるヘルパーT 細胞の活発な増殖が認められることを見出しました。また、抗原に特異的な抗体が産生されることを発見し、M-LA が抗体産生応答の活性化部位となっていることを明らかにしました。さらに、M-LA では、抗体遺伝子の改変に重要な酵素である AID の発現が認められるとともに、高頻度に抗体遺伝子の可変部位に変異が起こっており、抗体の親和性の向上が起きていることが示唆されました。これらの現象は、これまで恒温動物のみが持つとされてきた「胚中心」と類似した機能をもつ構造が、最も初めに現れた脊椎動物である魚類にも存在することを示しています。

(今後の展望)

魚類養殖では、水産用ワクチンが利用され、感染症（魚病）の予防に役立っています。しかし、魚類においては、抗体産生応答活性化部位が不明であったため、ワクチンがどのように作用した結果、感染防御に役立っているのかわかりませんでした。本研究の成果は、これまでわかっていなかった水産用ワクチンの作用メカニズムに関する重要な情報となり、効果的なワクチンの開発に役立つことが期待されます。

本研究は、JSPS 科研費 21H02288、20K22594、20KK0144、海外特別研究員制度の助成をうけて実施されました。アメリカペンシルバニア大学、フランス国立農学研究所、ノルウェー食品・漁業・水産養殖研究所、福井県立大学、ロシア I.M.Sechenov 進化生理学・生化学研究所、スペインサンティアゴ・デ・コンポステーラ大学との共同研究の成果です。

発表論文の概要

研究論文名

Cold-blooded vertebrates evolved organized germinal center like structures

URL : https://www.science.org/doi/10.1126/sciimmunol.adf1627?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

著者

柴崎 康宏 (日本大学生物資源科学部海洋生物学科、助教)

渡邊 翔太 (日本大学大学院生物資源生産科学専攻、博士前期課程2年)

瀧澤 文雄 (福井県立大学海洋生物資源学部先端増養殖科学科、准教授)

他

公表雑誌 : *Science Immunology*, DOI: 10.1126/sciimmunol.adf1627

公表日 : 2023年12月1日

(Focus : <https://www.science.org/doi/10.1126/sciimmunol.adf1470>)

お問い合わせ先

日本大学生物資源科学部海洋生物学科 水圏生物病理学研究室

助教 柴崎 康宏 (しばさき やすひろ)

TEL/FAX 0466(84)3357 E-mail: shibasaki.yasuhiro@nihon-u.ac.jp

参考図

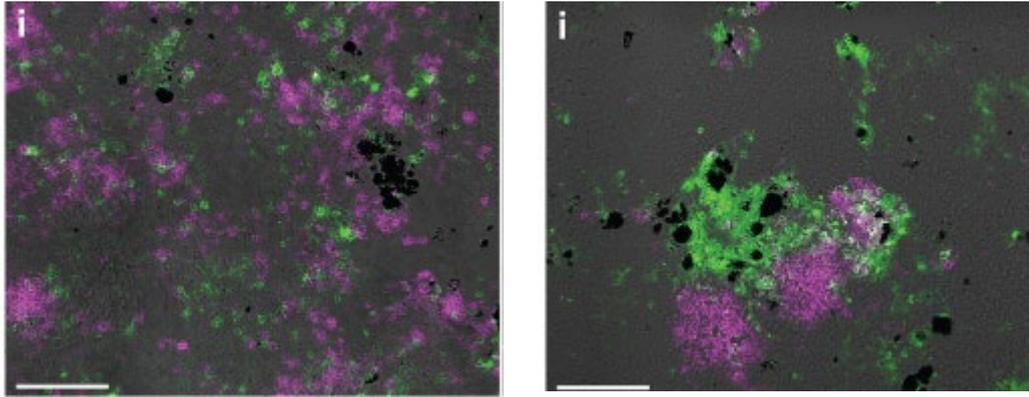


図1 感染魚における M-LA の形成 (論文 Fig.2 より)

ニジマス脾臓の免疫染色像 (緑色 : IgM 陽性 B 細胞、マゼンタ : CD4 陽性ヘルパーT 細胞)。健全魚では、B 細胞やヘルパーT 細胞は散在しているが。白点虫感染により、メラノマクロファージセンター周囲に細胞たちが凝集塊を形成し、M-LA 構造が形成されている (左図)。スケールバー : 100 μ m

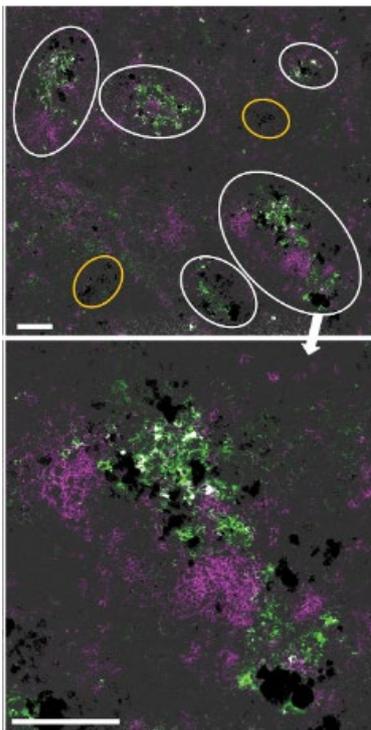


図2 M-LA 構造における抗原特異的抗体の産生 (論文 Fig.3 より)

抗原接種ニジマス脾臓の免疫染色像 (緑色 : IgM 陽性 B 細胞、白 : 抗原特異的抗体、マゼンタ : CD4 陽性ヘルパーT 細胞)。

抗原接種をしたニジマスの脾臓では、M-LA 中の IgM 陽性 B 細胞が、接種された抗原に対する特異的抗体を産生している (左図の白色染色像)

スケールバー : 100 μ m

CREDIT: YASUHIRO SHIBASAKI

文責 : 水圏生物病理学研究室 助教 柴崎 康宏